

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：82626

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670116

研究課題名(和文)脳血管疾患発症予測のための中心動脈循環特性プロファイリング

研究課題名(英文)Profiling of Central Arterial Hemodynamics for Cerebrovascular Disease Prevention

研究代表者

菅原 順 (Sugawara, Jun)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・人間情報研究部門・主任研究員

研究者番号：00357261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳血管疾患発症予測に有用な新規マーカーの同定を目的とし、心臓から脳への血圧・血流伝達特性の評価法を検討した(研究課題1)。また現在、脳血管疾患発症予測マーカーとして注目されている頸動脈伸展性について、その制御因子の同定を行った(研究課題2)。課題1では、大動脈から脳への血圧・血流拍動性成分の伝達ゲインが-30mmHgの下半身陰圧負荷で増強されることが明らかとなり、交感神経刺激による脳循環拍動性成分の緩衝効果を評価する際の至適負荷について有用な知見が得られた。課題2では頸動脈拍動性血流速度が大きいほど頸動脈伸展性は高く、また頸動脈拍動性血流速度は最大酸素摂取量と関連することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：From the standpoint of cerebrovascular diseases prevention, we sought useful assessment for pulsatility of cerebral hemodynamics by frequency-domain analysis in 14 healthy young men (Study 1), and elucidate physiological mechanisms responsible for carotid arterial distensibility in healthy men with wide age-range (18-64 yrs) (Study 2). In Study 1, pulsatile component of transfer function gain (between pulsatile aortic pressure and pulsatile cerebral blood flow velocity) was significantly enhanced by -30 mmHg of lower-body negative pressure, suggesting that moderate sympathetic nervous stimulation can manipulate pulsatile component of hemodynamic transmission. Results of Study 2 show that greater gradient of blood flow velocity during a cardiac cycle are favorably associated with distensibility of carotid artery, and that greater gradient of blood flow velocity is associated with higher aerobic capacity (e.g., maximal oxygen consumption).

研究分野：循環生理学

キーワード：脳血管疾患 加齢 動脈伸展性 有酸素性持久力 周波数解析

## 1. 研究開始当初の背景

大動脈や頸動脈などの中心動脈は優れた伸展性を有し、心臓から断続的に駆出される血流と、それによって生じる血圧の拍動性成分を緩衝する。この作用は、脳のような血管抵抗が低く脆弱な末梢臓器を、血流および脈波の拍動性刺激から保護していると考えられている。しかし、このような機能は加齢や高血圧などの疾患により低下し、末梢臓器疾患のリスクの増大につながると考えられる。実際に、中心動脈伸展性の低下は脳卒中発症の独立した危険因子となること (Laurent et al., *Stroke* 2003) や、脳ラクナ梗塞発症者の中心動脈伸展性は同じ年代の健常者よりも低値であること (Kim et al., *Eur Neurol* 2010) などが報告されている。これに対して、申請者らは、習慣的な身体活動の実施で中高年者の中心動脈伸展性を改善できることを報告している (Sugawara et al., *Am J Hypertens* 2005; Sugawara et al., *Int J Cardiol* 2009)。中心動脈伸展性が向上し、拍動性成分を緩衝する作用が改善されれば、末梢臓器疾患の発症リスクの軽減につながると考えられる。我々の研究を含めて、習慣的な身体活動の実施などのライフスタイル改善の有効性は複数のエビデンスで報告されている。しかしながら、罹患者数は年々増加し、本邦における脳血管疾患罹患者数は年間 140 万人に達する勢いである。この背景には高齢者人口の増加が関与していると考えられるが、一方では発症のリスクを早期に発見するためのスクリーニングが有効に機能していない可能性もある。そこで本研究では、中心動脈伸展性を介した拍動性成分緩衝能力として、心臓から脳へと続く動脈系の血圧および血流伝達特性 (中心動脈-脳循環の動的連関) に注目することとした。

## 2. 研究の目的

脳血管疾患発症予測のための新規生理マーカーとして「中心動脈-脳循環の動的連関」を提案し、その評価プロトコルを決定する (研究課題 1)。次いで、幅広い年代の健常者および脳血管疾患発症リスクを有する者、脳血管疾患の既往歴を有する者を対象に、中心動脈-脳循環の動的連関を含む中心動脈の循環特性データを収集し、データベースを構築する。その上で、加齢や循環器疾患発症リスク、既往の有無などとの関連を調べ、脳血管疾患発症の新規予測マーカー候補を同定する (研究課題 2)。

## 3. 研究の方法

### 【研究課題 1】

健常若年男性 14 名に下半身陰圧負荷刺激を段階的に付加し (LBNP: -10, -20, -30mmHg、各 4 分)、大動脈圧および中大脳動脈血流速度を同時記録し、周波数領域解析を用いて定常性成分ならびに拍動性成分の伝達特性を評価した。大動脈から中大脳動脈への脈波および血流の伝播特性を定常性成分と拍動性

成分に分離して定量化するため、前者に関しては大動脈平均圧と中大脳動脈平均血流速度との伝達ゲインを算出した。後者に関しては、大動脈脈圧と中大脳動脈最高血流速度-最低血流速度差との伝達ゲインを算出した。

### 【研究課題 2】

研究課題 1 では中大脳動脈の循環特性に着目したが、経頭蓋ドップラー法は測定手技に極めて高い技術を有することから、汎用性の点では現場向きではないと考えられる。

研究課題 1 で明らかとなった方法論上の問題をクリアするために、より汎用性の高い脳血管疾患発症の新規予測マーカー候補の抽出を目指すこととした。

この研究を進めているときに、頸動脈スティフネス (すなわち、伸展性の低下) が、大動脈スティフネスとは独立した強力な脳血管疾患発症のリスクであるというメタ解析およびシステマティックレビューが報告された (van Sloten et al. *J Am Coll Cardiol* 2015)。そこで、頸動脈スティフネスの制御因子を明らかにすることを目的とした。

18~64 歳の健常な成人男性 73 名を対象とした。頸動脈伸展性の評価には、超音波エコー法とアプラネーショントノメトリ法の同時記録を用いた。総頸動脈内径と頸動脈圧の拍動性変化を連続 5 拍程度記録し、ディステンシビリティ係数と  $\beta$  スティフネス指数を計算した。併せて、心拍数、上腕血圧、頸動脈血圧、総頸動脈血流速度等を計測した。頸動脈血流速度に関しては、最高血流速度、最低血流速度、拍動性血流速度 (1 拍毎の最低血流速度と最高血流速度の差)、平均血流速度 (1 拍分の血流速度を積分し時間で除した値) を算出するとともに、最高血流速度、最低血流速度、および拍動性血流速度を、それぞれ平均血流速度で除し、標準化した値を算出した。その上で、「頸動脈血流動態が頸動脈スティフネスと関連する」という仮説の検証を行った。

## 4. 研究成果

### 【研究課題 1】

LBNP 増強に対して、大動脈平均血圧および中大脳動脈平均血流速度は有意に変化しなかったが、大動脈脈圧および拍動性血流速度は有意に漸減した (図 1)。周波数解析の結果、大動脈圧-中大脳動脈血流速度の低周波帯域 (0.07-0.20Hz) における定常性成分の伝達特性ゲインは段階的 LBNP 刺激で有意な変化を示さなかったが、拍動性成分のゲインは、安静時に対して -30 mmHg で有意に増大した (図 2)。交感神経活動の亢進が血流および血圧拍動性成分の伝達ゲインを増強する可能性が示唆された。先行研究 (Zhanget al. *J Appl Physiol* 1998) において定常性成分の伝達ゲインは -50mmHg の LBNP 刺激で有意に増強されることが報告されているが、我々の研究では、拍動性成分の伝達ゲインはより低

強度の LBNP 刺激 (-30 mmHg) で増強される可能性が示唆された。これらの結果は、交感神経活動の亢進と脳血管疾患発症との関連性を示唆するかもしれない。併せて、脳循環における拍動性成分に対する緩衝効果を評価する場合には、-30mmHg 相当の中等強度の LBNP 刺激を用いることが適当であることが示唆された。

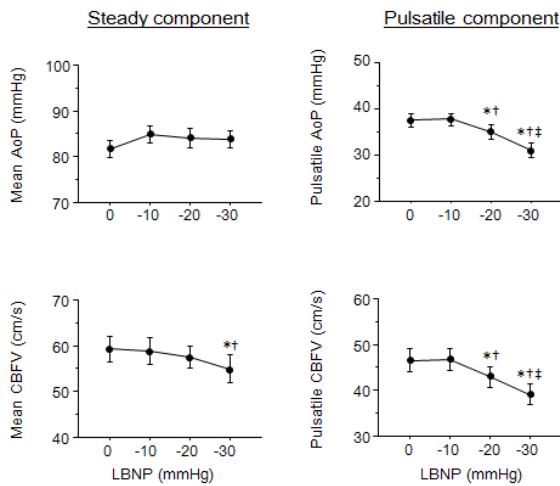


図 1 LBNP 刺激に伴う大動脈の平均血圧および脈圧（それぞれ上段左右）と中大脳動脈の平均血流速度および拍動性血流速度（それぞれ下段左右）の変化

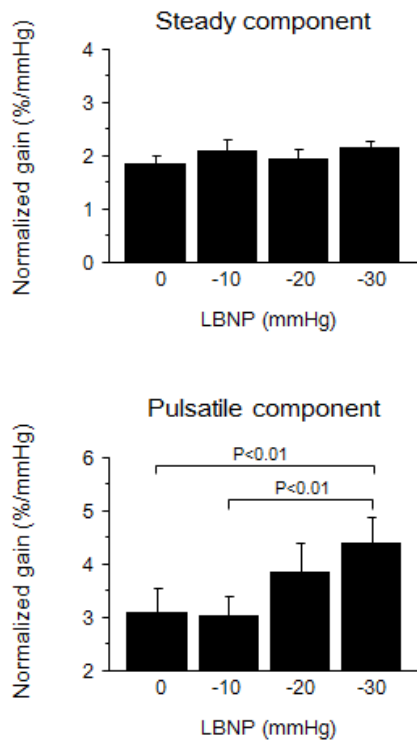


図 2 LBNP 刺激に伴う大動脈血圧-中大脳動脈血流速度の低周波帯域の伝達ゲイン（上：定常性成分、下：拍動性成分）

【研究課題 2】

頸動脈最高血流速度の絶対値、標準化した頸動脈最高血流速度、標準化した頸動脈拍動性血流速度は、いずれも年齢と相関した ( $r = -0.453 \sim -0.600, p < 0.0001$ 、図 3)。一方、頸動脈最低血流速度と年齢との間に有意な相関関係は認められなかった。頸動脈ディステンシビリティ係数は頸動脈最高血流速度および頸動脈拍動性血流速度と正相関した（それぞれ  $r = 0.305, p < 0.01$  ;  $r = 0.406, p < 0.0001$ ）。そして、頸動脈平均血流速度で標準化した頸動脈拍動性血流速度は、それらよりもより強い相関関係を示した ( $r = 0.591, p < 0.0001$ )。重回帰分析により、頸動脈ディステンシビリティ係数の分散を説明する独立変数の抽出を行ったところ、年齢が最も影響の強い説明変数として抽出され ( $\beta = -0.57, p < 0.0001$ )。それに続き、頸動脈内径 ( $\beta = -0.202, p < 0.01$ ) と標準化後の頸動脈拍動性血流速度 ( $\beta = 0.237, p < 0.05$ ) が説明変数として抽出された。以上の解析を、頸動脈  $\beta$  スティフネス指数に置き換えて行ったところ、同様の結果が得られた。標準化後の頸動脈拍動性血流速度は推定最大酸素摂取量と有意な相関関係にあることも明らかとなった ( $r = 0.479, p < 0.0001$ 、図 4)。

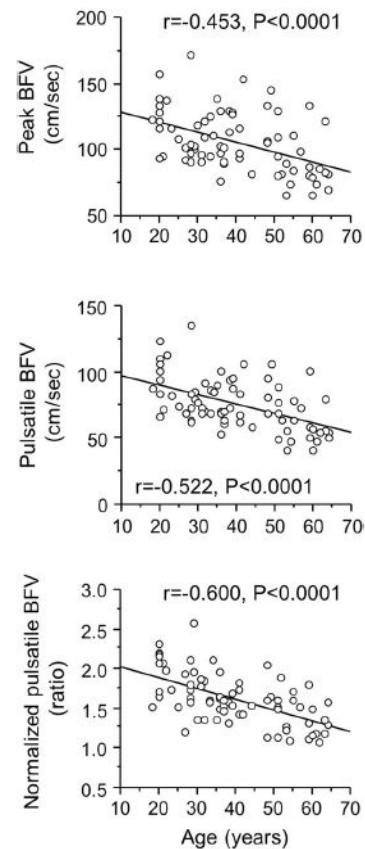


図 3 年齢と頸動脈血流速度との関係

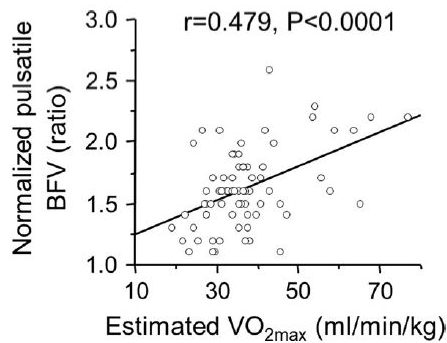


図4 推定最大酸素摂取量と標準化後の頸動脈拍動性血流速度との関係

以上の結果より、一心周期における頸動脈血流速度の増加の大きさが頸動脈の伸展性に好影響を与えていること、および有酸素性持久力が頸動脈伸展性と関連すること、が明らかとなった。

#### <引用文献>

Kim et al. Association between the severity of cerebral small vessel disease, pulsatility of cerebral arteries, and brachial ankle pulse wave velocity in patients with lacunar infarction. *Eur Neurol* 2010;64: 247-52.  
 Laurent et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003, 34:1203-6.  
 Sugawara et al. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1032-36.  
 Sugawara et al. Reduction in  $\alpha$ -adrenergic receptor-mediated vascular tone contributes to improved arterial compliance with endurance training. *Int J Cardiol* 2009;135: 346-52.  
 van Sloten et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(19):2116-25.  
 Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: insights from the frequency domain. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(3): 1113-22.

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### 〔雑誌論文〕(計 1件)

Tomoto T, Maeda S, Sugawara J. Influence of blood flow velocity on arterial distensibility of carotid artery in healthy men. *J Physiol Sci*. 2016 May 6. [Epub ahead of print]

#### 〔学会発表〕(計 4件)

1. Sugawara J. Exercise and Vascular Aging. 2016 Taiwan Society of Cardiology Annual Convention & Scientific Session. (*Invited speaker*) 2016/5/13-15, Taipei.
2. Sugawara J, Tomoto T, Maeda S. Influence of Blood Flow Velocity on Arterial Distensibility of Carotid Artery in Healthy Men. Experimental Biology 2016, 2016/4/2-6, San Diego.
3. Tomoto T, Imai T, Ogoh S, Maeda S, Sugawara J. The Effect of Left Ventricular-Central Artery Coupling on Cerebrovascular Hemodynamics: Insights from Lower Body Negative Pressure. Experimental Biology 2016, 2016/4/2-6, San Diego.
4. 菅原 順、東本 翼、今井 智子、前田 清司、小河 繁彦。下半身陰圧負荷刺激が大動脈-脳循環伝達特性に与える影響：周波数領域解析による検討。第70回日本体力医学会学会大会、2015年9月18-20日、和歌山市。

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

菅原 順 (SUGAWARA, Jun)  
 国立研究開発法人産業技術総合研究所・人間情報研究部門・主任研究員  
 研究者番号：00357261

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3)連携研究者

前田 清司 (MAEDA, Seiji)  
 筑波大学・体育系・教授  
 研究者番号：30282346